



TITLE:

# バクテリアのコロニー形成: 実験とモデル化 (非線形現象の実験解析と数理解析)

AUTHOR(S):

松下, 貢

---

CITATION:

松下, 貢. バクテリアのコロニー形成: 実験とモデル化 (非線形現象の実験解析と数理解析). 数理解析研究所講究録 2005, 1453: 85-100

ISSUE DATE:

2005-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/47791>

RIGHT:

## バクテリアのコロニー形成—実験とモデル化—

松下 貢 (中大・理工)

### 1. はじめに

生物を集団、個体群、あるいはポピュレーションという視点で議論する場合、それを構成する個体の特性の中で最も重要なのは、「増殖」と「運動」だと思われる。集団としての生物は例外なく、適当な環境の中で増殖し、動き回る。すると、一つの面白い問題がごく自然に持ち上がるであろう：例えばいろいろの生物が作る集落や人間による都市形成なども含めて、生物集団によって作り出されるパターンには個々の生物種によらない、何か普遍的な面があるのではないか？<sup>1)</sup> 本稿はバクテリアのコロニーに焦点を当てて、この問題を議論する。

次の問題は、なぜバクテリアか、であろう。パターン形成の研究にとってバクテリアを使うのに少なくとも二つの利点がある。第一に、彼らの環境条件を容易に変えられる点が上げられる。例えば、培地の中の栄養濃度を変えることによって、増殖率を制御できる。また、寒天培地の寒天の濃度を上げると培地は固くなり、下げると柔らかくなるが、固めの培地ではバクテリアは動き難く、柔らかめの培地ではよく動く。このように、個体の特性である増殖能と運動能が培地の中の栄養濃度と寒天濃度を変えることにより容易に制御可能なのである。

バクテリアを使う第二の利点は、バクテリア細胞のサイズが観察にちょうど都合がよいということである。大腸菌 (*Escherichia (E.) coli*) や枯草菌 (*Bacillus (B.) subtilis*) のような普通に使われるバクテリアは直径  $0.5 \sim 1.0 \mu\text{m}$ 、長さ  $2 \sim 4 \mu\text{m}$  程度の桿菌であり、普通の生物顕微鏡で容易に観察できる。したがって、結晶成長のような場合と違って、バクテリアのコロニー成長ではマクロなコロニーの成長の様子だけでなく、個々の細胞のミクロな構造と運動まで観察可能なのである。一般的にパターン形成を理解するに当って、ミクロとマクロの間を橋渡しできることは非常に重要であろう。このように、バクテリアは生物集団によるパターン形成の研究における最適なモデル系であるといえることができる。

次に問題になるのは方法論であろう。大腸菌や枯草菌などのバクテリアは典型的な単細胞生物と言われる。すると彼らは個々別々に成長し生活していると思いがちであり、水中

では確かにそのようにも見える。しかし、自然界でのバクテリアの普通のすみかである土壌などものの界面では彼らは多くの場合ばらばらにではなく、コロニーを形成して生活している。そしてコロニーは種によってサイズ、形や色が異なる<sup>2)</sup>し、栄養の豊富さや温度など環境条件によっても敏感に変わる。こういった事実はバクテリアが互いに独立に生活していると仮定してはとうてい理解できず、彼らの多細胞的な振舞いを示唆しているように思われる。<sup>3)</sup>このような複雑系を研究する取っ掛かりの方法の一つは、少数の鍵となるパラメータを選んでそれを変えることにより、パターンのモルフォロジー・ダイアグラムを作り上げることであろう。ここでは上述の議論から明らかなように、そのパラメータとして、培地に含まれる栄養濃度と培地の固さの二つを選べばよい。

以上のような観点に立ってバクテリアのコロニー形成を実験を紹介し、その結果を再現するようなモデル化の試みを議論しようというのが本稿の目標である。

## 2. 実験方法

試料バクテリアとしてここでは土壌などに広く分布しているバシラス属の枯草菌 (*B. subtilis*) を取り上げる。我々の食生活にすっかり浸透している納豆を作る納豆菌 (*B. natto*) がこの枯草菌の分家筋に当る。以後、断らないかぎり菌株は OG-01 株 (食物から分離した野生株) に固定する。バクテリアは比較的頻繁に突然変異を起こし、コロニー・パターンは一般に変異株によって異なるからである。ただし、もとの野生株から誘導した、特定の性質を有する変異株はコロニー形成の解明に非常に有用であり、その例を次節で記す。

培地としては、直径 9 cm ほどの滅菌シャーレ内に、指定量の寒天を含めて固めた薄い寒天ゲル平板を用いる。寒天の多少は環境条件としての培地の固さ柔らかさを規定する。また、この寒天板にはバクテリアの活動・増殖のための栄養源として指定量のペプトンをあらかじめ仕込んでおく。この寒天平板の表面に菌を点状に接種し、恒温恒湿培養器で所定の時間培養する。以上のプロセスには何ら特別なことはなく、どこでも行われている全くルーティン的な作業である。

パターンの観察は多くの場合、透明プラスチック製培養器内で成長中のコロニーを外から TV カメラを介してタイムラプス・ビデオで長時間録画する。また、個々のバクテリア細胞の動きは顕微鏡で観察し、TV カメラを使ってビデオ録画する。これらの画像は必要に応じて画像解析する。

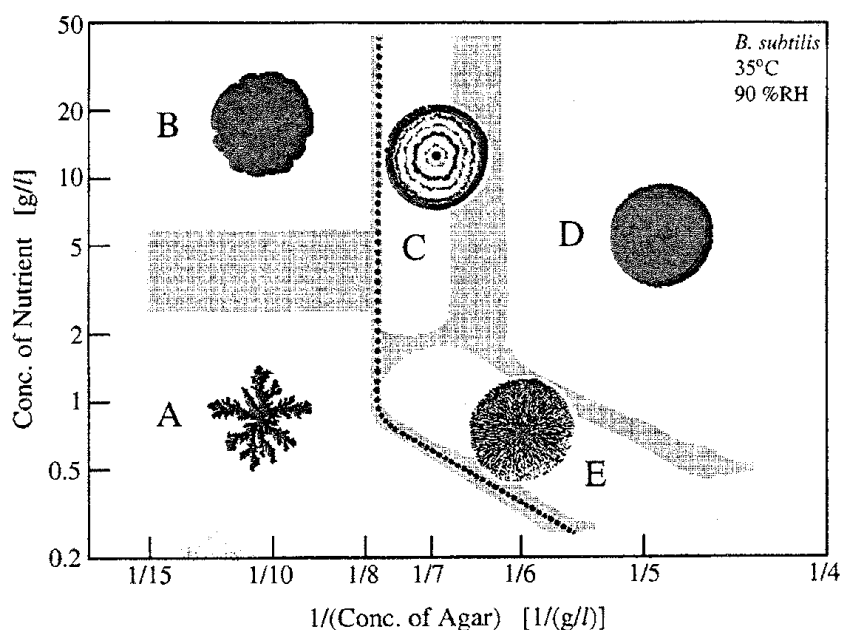


図 1: 枯草菌のモルフォロジー・ダイアグラム

### 3. 実験結果

我々の培養条件では枯草菌は寒天ゲルの中に入り込まず、コロニーは寒天平板上でほぼ2次元的に成長する。さらに、観察するコロニーの大きさ（だいたい差し渡し 5 cm 程度）に比して寒天平板が薄い（3 mm 程度）ので、我々のバクテリアコロニーの成長は準2次元的なパターン形成とみなしてよいであろう。

我々は環境条件がバクテリアのコロニー形成にどのように影響するかを調べた。環境条件を変えるパラメータとしては前述のように、寒天培地の寒天濃度  $C_a$  と栄養（ペプトン）濃度  $C_n$  をとり、培養温度は 35°C と固定した。その結果得られたコロニーパターンのモルフォロジー・ダイアグラムを図 1 に示す<sup>4-12)</sup>。縦軸には栄養濃度  $C_n$  の対数が、横軸には寒天濃度  $C_a$  の逆数が目盛っている。即ち、上に行くほど栄養が豊富になり、右に行くほど培地が柔らかくなる。この図から環境条件の違いがいかに強くコロニーパターンに影響するかがわかるであろう。以下では図 1 の各領域のパターンと領域間のパターン変化の特徴を逐次的に議論しよう。

領域 A では培地は固く、栄養濃度が低い。即ち、バクテリアにとって環境条件はとても悪い。この条件下ではコロニーは高度に枝分かれしながらゆっくりと成長する。その一例

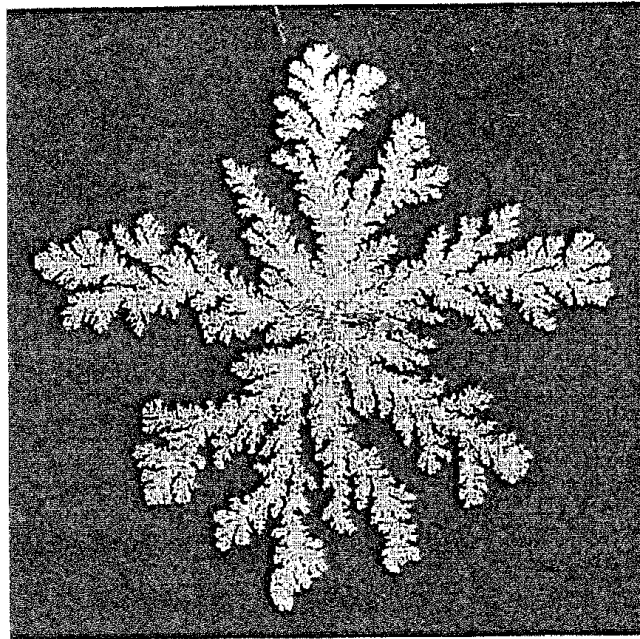
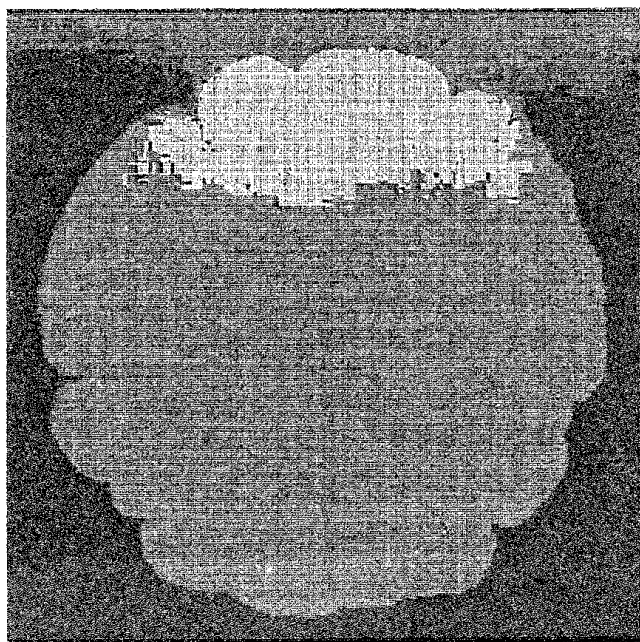


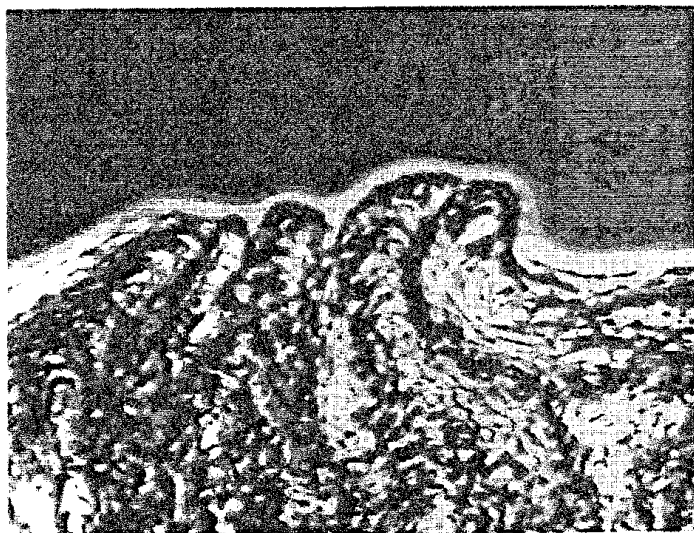
図 2: 領域AでのDLA的なコロニー

を図2に示す。コロニーパターンは自己相似的で、そのフラクタル次元は約 1.72 である。これはいわゆるDLA（拡散に支配された凝集）モデル<sup>13-16)</sup>のそれに近い。実際、成長しつつある枝には遮蔽効果が顕著に見られるし、2個同時に接種し培養したコロニーの間には特徴的な反発現象が見られる。これらはいずれもDLAに固有の現象である。現在ではこのA領域でのコロニー成長は栄養の拡散が律速するDLA成長であることがはっきりしている。<sup>17)</sup> また、同様の条件下では枯草菌だけでなく、大腸菌、サルモネラ菌などでもDLA成長を示す。<sup>18)</sup>

寒天濃度  $C_a$  はほぼ固定し栄養濃度  $C_n$  を増して領域AからBに移行すると、コロニーの枝は次第に太くなり、領域Bでは枝のないコンパクトなコロニーパターンが得られる。その一例を図3(a)に示す。この領域でのパターンの成長界面は特徴的に荒れており、Edenモデル<sup>19,20)</sup>によって得られるパターンを思い出させる。しかし、成長界面を微視的に見ると違いがはっきりする(図3(b)を参照)。実際、その成長界面を顕微鏡によって観察すると、栄養が豊富なために成長が比較的早いけれども寒天培地が固くてバクテリアは能動的には動けない。そのため細胞分裂した個々の細胞がすぐには互いに離れることができず、あたかも一連のソーセージのように長くなっている。それが柔らかいスパゲッティの束のようになってコロニーの界面を構成している。しかも豊富な栄養によってこれら“



(a)



(b)

図 3: 領域Bでの (a) コンパクトなコロニーと (b) その成長界面

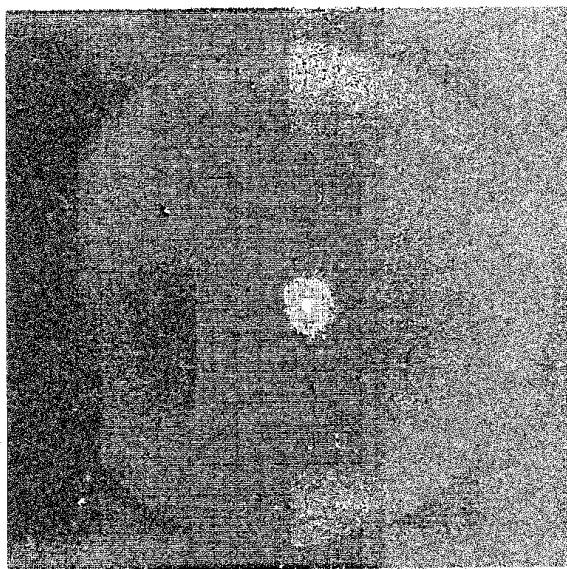


図 4: 領域Dでのディスク状コロニー

スパゲッティ”がどんどん長くなるために、界面はその束をうねらせながら押し出すようにして前進する。確かにこの場合も Eden モデルが期待するようにその界面は自己アフィン・フラクタル<sup>19-21)</sup>なのだが、その自己アフィン（荒さ）指数  $\alpha$  は約 0.78 であり、Eden モデルが与える 0.5 とは大きく食い違う。<sup>8)</sup> これは上述のように領域Bでは界面に沿った界面揺らぎの相関が強いためである。Eden モデルではこの相関がない。

寒天濃度  $C_0$  を下げて培地を柔らかくすると、図1の領域C、D、Eに見られるようにコロニーパターンの様子ががらりと変わる。顕微鏡で成長界面を見ると、これらの領域では個々のバクテリア細胞が能動的に動き回っているのが観察される。領域A、Bでは目立った能動的運動は見られず、図1の太い破線はその有無を表す。従って、領域C、D、Eでのコロニーの成長はA、Bでのそれよりずっと速い。

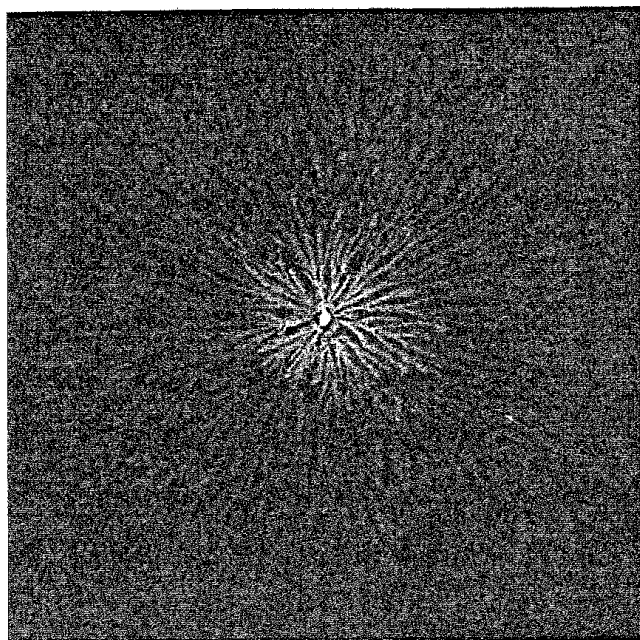
培地が柔らかく栄養の豊富な広い領域Dではコロニーは単純に等方的に広がる。その一例を図4に示す。巨視的にはコロニーはほぼ完璧なディスク状だが、微視的にはバクテリア細胞1層からなり、界面近傍で個々の細胞による新しい領土への侵入が見られ、成長界面ははっきりしない。また、コロニー内の広い領域で個々の細胞が活発でランダムな動きを示す。このD領域に限定すると界面の成長速度、内部でのバクテリア細胞の実効的拡散係数、その密度などの栄養濃度依存性の測定結果から、コロニー成長はいわゆるフィッシャー方程式で記述できることが分かっている。<sup>7)</sup>

領域AとDとの間の狭い領域Eではちょうど両者でのパターンの特徴を兼ね備えたような、高度に枝分かれしてはいるが、外形はきわめてディスク状に近い、いわゆるDBM (dense-branching morphology) 的なコロニーパターンが得られる。その一例を図5 (a) に示す。DBMパターンもバクテリアコロニーだけでなく、DLA同様、結晶成長や電析など他のパターン形成にも見られる。<sup>14-16,22)</sup> 興味深いのは、パターンの外形を作っている成長しつつある枝の先端部を微視的に見ると、ちょうど指の爪のように活発に能動的運動をしている細胞の集まりがはっきりと見えることである。その一例を図5 (b) に示す。枝の最外側は新しい領土に面して動きの活発でない2、3層の細胞でできており、D領域の場合と違って界面ははっきりしている。そして指の爪状の活発な細胞の一群が方向性のない能動的な運動によって外側の細胞層を押して枝を前進させている。しかも背後に不活発になってしまった細胞をどんどん残して進行する様子が顕微鏡ではっきり観察される。これはコロニー形成の際に活発な細胞とそうでないのが存在することを暗示しているようにも見える。

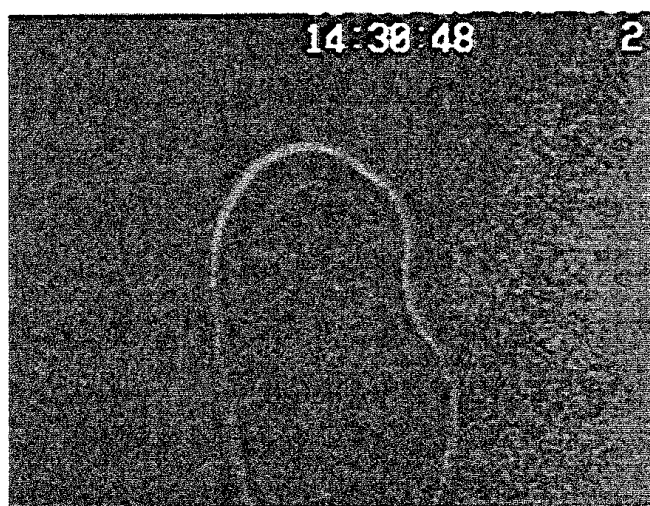
比較的狭い領域Cでは活発な細胞の能動的な動きとその停止とを交互に繰り返し、結果として同心円状のコロニーパターンを形成する。<sup>11,12,23)</sup> その一例を図6に示す。微視的な観察によると、能動的な動きをする際（遊走期という）にはバクテリア細胞が単一層で2、3時間掛けて広がり、最も外側のテラスを作る。そして単一層の中で動き回っていたバクテリアは突然その動きを止めて3、4時間続く停止期に入る。ただし、この停止期間にも細胞分裂は活発に行われており、バクテリア細胞が幾層も重なってできたばかりのテラスの高さを増す。そのテラスがある高さを超えると、その下から一層をなすバクテリアが現れて次の遊走期に入り、新しいテラスを外側に作り始める。

領域Cでのこれまでの実験結果から、この領域で観察される周期的なコロニー成長について、現時点で次のような仮説を持っている。<sup>12)</sup> (1) 停止期が終了して遊走期がスタートするには、最も外側のテラスの細胞密度がある閾値を超えなければならない。(2) 遊走期が終了して停止期に入るには、拡張中のテラスでの細胞密度が別の低い閾値以下の値に減少する必要がある。これは周期的なコロニー成長の“2 閾値”仮説と呼べるようなもので、今後の実験的な裏付けが必要である。ただ、微生物学の世界では最近、バクテリアのある種の集団的行動のきっかけに“quorum (定足数) sensing”機構<sup>34)</sup>があることが議論されるようになり、これにはまさしくバクテリアの細胞密度に関する閾値が関連しており、我々の実験との関連がありそうである。





(a)



(b)

図 5: 領域Eでの (a) DBM的なコロニーと (b) その成長先端の“指の爪”構造

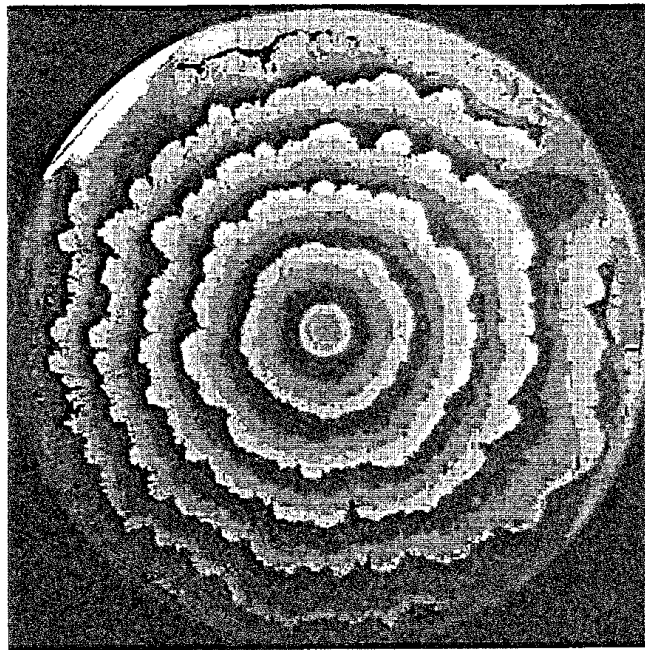


図 6: 領域Cでの同心円状コロニー

同心円状のコロニーを形成するものとしてはプロテウス菌 (*Proteus*)、特に *Proteus mirabilis* が有名<sup>24-26)</sup>だが、枯草菌のパターンはその場合ほどきれいな同心円状にはならない。ごく最近、我々は霊菌 (*Serratia marcescens*) も適当な条件下できれいな同心円状パターンを形成することを見出しており、周期的コロニー形成はバクテリアの世界では普通のことではないかと思いはじめている。

これまでの実験結果をまとめてみよう。図1を見ると、モルフォロジーの変化は領域AからEのほうが、AからBのゆっくりした変化より顕著である。領域Eでのコロニーの成長率もAよりはるかに高い。実際、コロニーが培地の直径の半分である 5 cm 程度に成長するのに、領域Aでは1月掛かるのに対して、領域Bでは4, 5日、領域CとEでは約1日、領域Dでは半日ぐらいで済む。事実、図1の領域A、BとC、Eの間のほぼ垂直な破線はバクテリア細胞の能動的な運動が見られるかどうかの境目を示している。以上のことは、能動的な運動がコロニー形成に重要な働きをなすことを如実に示していると言える。

領域Aでのコロニー形成は栄養濃度をラプラス場とするDLAモデルで記述できることは実験的に明らかにされた。これは栄養の拡散がコロニー形成に重要であることを示す。領域Dでのコロニー形成がフィッシャー方程式の解の振る舞いと矛盾しないことも実験的

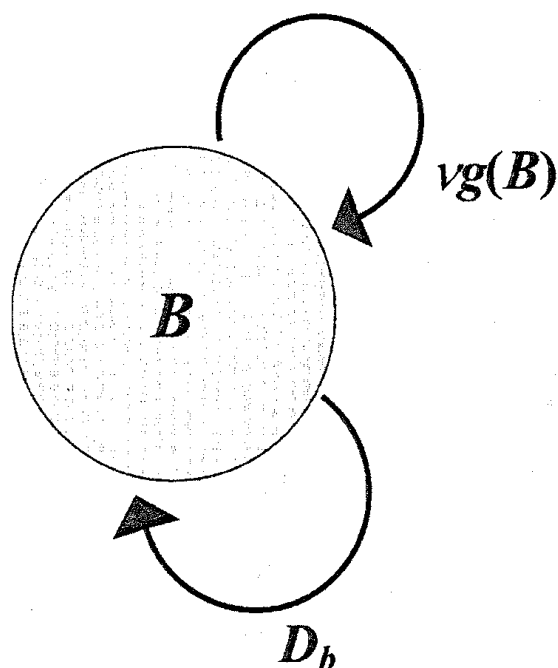


図 7: 栄養が豊富なときのバクテリア密度の変化の模式図

に確かめられた。このことはバクテリア細胞の成長・増殖と能動的な運動が重要であることを示している。べん毛に欠陥があつて能動的な運動ができない変異株について同じ実験をしたところ、領域A、Bだけになり、領域C、D、Eが見られなかった。<sup>5)</sup> このこともいろいろなモルフォロジーの出現に能動的な運動が重要であることを示すものである。これら諸々の実験結果は、少なくとも第一近似では、コロニー形成のモデル化にバクテリアの細胞密度と栄養濃度に関する反応拡散方程式によるアプローチが有力であることを強く支持するものであろう。

#### 4. コロニー形成のモデル化

バクテリア・コロニーのパターンを再現しようとするモデルはこれまでにいくつか提案されている。それらをわかりやすく模式的に見てみよう。

まず、栄養濃度  $N(r, t)$  が高くて栄養がたっぷりある場合には、その拡散を気にする必要がない。このときの様子を模式的に表したのが図7である。このとき、バクテリアの細

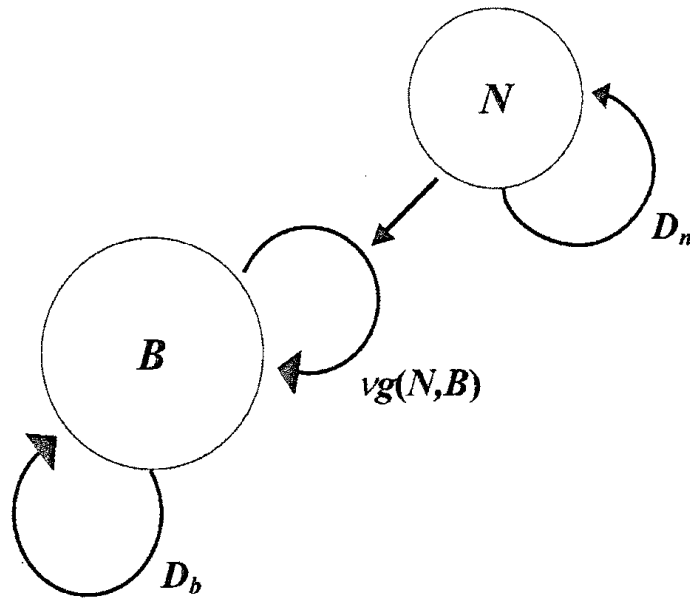


図 8: 栄養の拡散が関与するときのバクテリア密度の変化の模式図

胞密度を  $B(r, t)$  とおくと、これは次の簡単な反応拡散方程式；

$$\frac{\partial B}{\partial t} = \nabla(D_b \nabla B) + \nu g(B, N)B \quad (1)$$

を満たす。ここで、右辺第 1 項にある  $D_b$  はバクテリア細胞の能動的な運動がブラウン運動とみなされると仮定したときの実効的な拡散係数であり、第 2 項目は細胞の増殖を表し、 $\nu$  は定数係数で関数  $g(B, N)$  が増殖率の細胞密度と栄養濃度の依存性を表す。ここでさらに  $D_b$  を定数と仮定し、バクテリア増殖にも環境が許容する限度があるとして  $g(B, N) = 1 - B/K$  とおくと、(1) はよく知られたフィッシャー方程式<sup>28)</sup>

$$\frac{\partial B}{\partial t} = D_b \nabla^2 B + \nu B \left(1 - \frac{B}{K}\right) \quad (2)$$

となる。ここで  $K$  は環境許容度で、一般に栄養濃度に依存する。領域  $D$  でのコロニー成長の様子はこのフィッシャー方程式の解の振る舞い<sup>28)</sup>と矛盾しないことが実験的に確かめられている。<sup>7)</sup>

栄養濃度が低くなると、バクテリアが消費してその近くでの栄養の欠乏が生じ、遠くからの時間遅れの栄養の拡散が無視できなくなる。この状況を模式的に表したのが図 8 である。この場合に相当するモデルがこれまでにいくつか提案されている。<sup>29-31)</sup> 特に、川崎らのモデル<sup>30)</sup>ではバクテリアの拡散を非線形として、 $D_b = DNB$  とおき、さらに培地

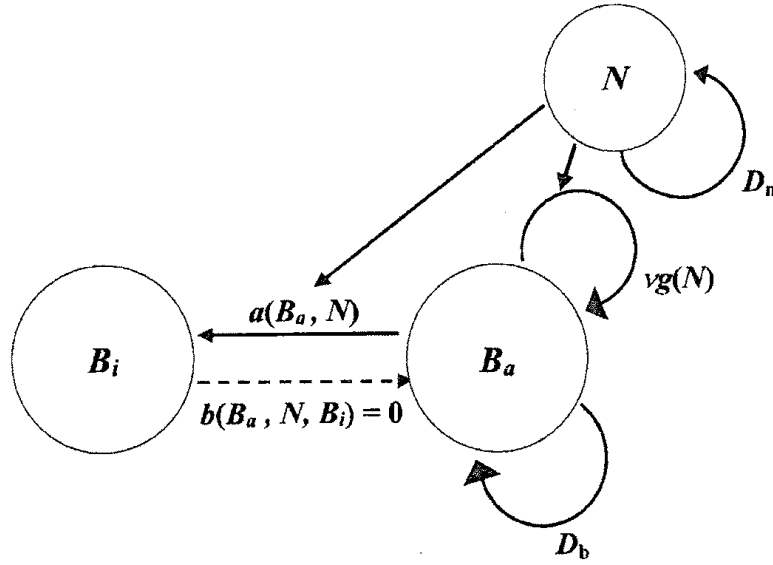


図 9: 三村らのモデルでのバクテリア密度の変化の模式図

の荒れ具合を考慮するために  $D = d\{1 + \omega(r)\}$  ( $d$  は定数、関数  $\omega(r)$  は  $|\omega| < 1$  を満たすランダム関数) とする。さらに簡単のために、 $\nu = 1$ 、 $g(B, n) = N$  とおいた。結果として得られる反応拡散方程式は

$$\frac{\partial B}{\partial t} = d\nabla \cdot \{(1 + \omega)NB\nabla B\} + NB, \quad (3)$$

$$\frac{\partial N}{\partial t} = \nabla^2 N - NB \quad (4)$$

と表される。数値解析の結果、このモデルは定数  $d$  と栄養の初期濃度  $n_0$  をパラメータとして変えることにより、領域 A、E、D のパターンを再現することがわかった。しかし、領域 C で見られる周期的なパターンは再現できなかった。

これらのモデル化の試みに対して、三村らは領域 E において成長する枝の先端部で見られる“指の爪”構造 (図 5 (b) 参照) を深刻に受け止め、バクテリア細胞  $B(r, t)$  には能動的で活発なもの  $B_a(r, t)$  とそうでない不活発なもの  $B_i(r, t)$  とからなると考えた。<sup>32)</sup> したがって、二つの和である  $B = B_a + B_i$  が観察されるコロニーの細胞密度を与えることになる。このときの様子を模式的に示したのが図 9 であり、定式化すると次のように表される：

$$\frac{\partial B_a}{\partial t} = d\nabla^2 B_a + \varepsilon NB_a - a(B_a, N)B_a, \quad (5)$$

$$\frac{\partial N}{\partial t} = \nabla^2 N - NB_a, \quad (6)$$

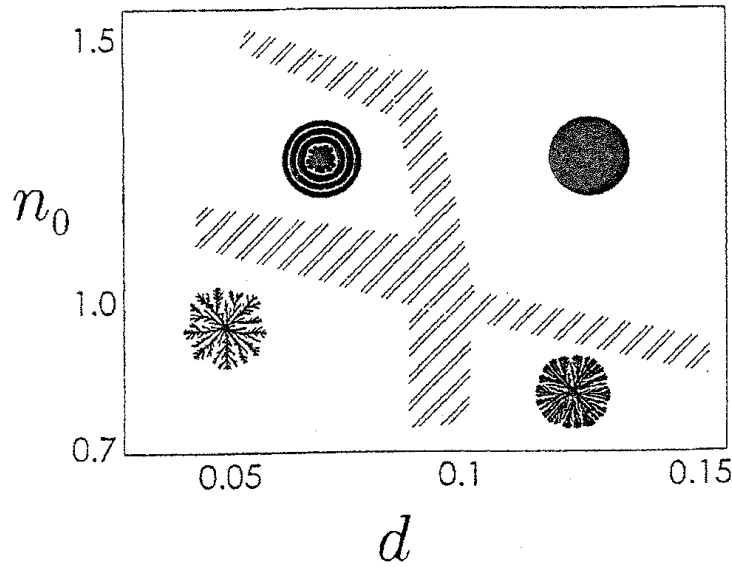


図 10: 三村らのモデルによるモルフォロジー・ダイアグラム

$$\frac{\partial B_i}{\partial t} = a(B_a, N)B_a. \quad (7)$$

第1式の  $d$  は全体の無次元化の関係でバクテリアの実効的拡散係数と栄養分子の拡散係数の比であり、我々の実験における培地の柔らかさ (図1の横軸) に正確に対応する。

ここで、第1式右辺第3項は活発な細胞から不活発なそれへの変換を表し、係数  $a(B_a, N)$  はその変換率を表す。これは一般には細胞の内部状態によって決まるのであろうが、栄養がたっぷりあればわざわざ不活発になることもないであろうから、 $a(B_a, N)$  は  $N$  の減少関数と仮定してよいであろう。さらに、我々の観察によると、バクテリアは細胞同士が寄り添う性質があり、単独またはごく少数では動きが鈍くなる傾向がある。そこで、 $a(B_a, N)$  は  $B_a$  の減少関数でもあると仮定しよう。以上の要請にあう簡単な  $a(B_a, N)$  の関数形は  $a(B_a, N) = a_0(1+N)^{-1}(1+B_a)^{-1}$  であろう。その後の数値解析でこの関数形はそれほど重要でないことがわかっている。<sup>32)</sup>

このモデルについてなされた詳しい数値計算の結果得られたモルフォロジー・ダイアグラムが図10である。<sup>32)</sup> このモデルで顕著なことは、実験での領域Cで見られるコロニーの周期的成長を再現することである。この図10で  $n_0$  と  $d$  は実験での図1の  $C_n$  と  $C_a^{-1}$  に対応する。他のモデルに比べて、実験結果 (図1) の再現性は悪くない。

## 5. おわりに

図10をよく見ると、図1のB領域がないことに気付く。この領域Bでは界面成長（図3(b) 参照）がかなり特殊であることは3節で強調した。これをモデル化する最も単純な方法は細胞の動きを非線形拡散で表すことである。実際、 $D_b = d_1 B_a$  とおいて式(5)の右辺第1項を変更すると、確かにイーデン的な界面の荒れたコンパクトなパターンが得られる。しかし、パラメータ  $n_0$  と  $d_1$  の値を変えても領域A、B、Dで得られるパターンが再現できるだけである。<sup>33)</sup> ただし、非線形拡散係数として  $D_b = d_0 + d_1 B_a$  とおき、正定数  $d_1$  を適当な値にとって固定し、パラメータ  $n_0$  と  $d_0$  の値を変えると、実験で観察された5種類のパターンが再現できることがわかった。<sup>33)</sup> しかし、領域BとCの位置が実験とまったく逆であり、これは深刻な問題である。

もう一つ気になる点は、領域Cは実験では図1に見られるように、ほぼ垂直で非常に幅が狭い。これは周期的成長には栄養濃度が重要でなく、培地上での細胞の動きやすさがはるかに重要であることを示す。ところが、三村らのモデルではその性格上、領域Cの範囲は栄養濃度に敏感である。このように、モデル化に関してはまだまだ改良の余地がある。また、実験では領域Cに関して“2 閾値”仮説の実験的な裏付けがほしい。また、霊菌など他のバクテリアに関してもモルフォロジー・ダイアグラムを確立し、図1に見られるいろいろなパターンの普遍性を確かめたい。

謝辞：非常に有意義な議論や示唆、その他多くのことでお世話になった松山東平、三村昌泰、坂口秀雄、脇田順一、伊藤裕人、小林奈央樹の各氏、その他の多くの方々、それに関連した実験を行って研究を支えてくれた多くの研究室大学院生・卒業研究生達（OB、現役）に深く感謝する。

## 参考文献

- 1) P. Ball: *Critical Mass - How One Thing Leads to Another* -, (Farrar, Straus and Giroux, New York, 2004).
- 2) P. Singleton: *Introduction to Bacteria*, 2nd ed. (Wiley, New York, 1992).
- 3) J. A. Shapiro and M. Dworkin (ed.): *Bacteria as Multicellular Organisms* (Oxford Univ. Press, New York, 1997).

- 4) H. Fujikawa and M. Matsushita: J. Phys. Soc. Jpn. **58** (1989) 3875.
- 5) M. Ohgiwari, M. Matsushita and T. Matsuyama: J. Phys. Soc. Jpn. **61** (1992) 816.
- 6) 松下 貢、松山東平 : 科学 (岩波書店) **64** (1994) 104.
- 7) J. Wakita, K. Komatsu, A. Nakahara, T. Matsuyama and M. Matsushita: J. Phys. Soc. Jpn. **63** (1994) 1205.
- 8) J. Wakita, H. Itoh, T. Matsuyama and M. Matsushita: J. Phys. Soc. Jpn. **66** (1997) 67.
- 9) M. Matsushita: in Ref. 3), pp.366-393.
- 10) J. Wakita, I. Rafols, H. Itoh, T. Matsuyama and M. Matsushita: J. Phys. Soc. Jpn. **67** (1998) 3630.
- 11) J. Wakita, H. Shimada, H. Itoh, T. Matsuyama and M. Matsushita: J. Phys. Soc. Jpn. **70** (2001) 911.
- 12) H. Shimada, T. Ikeda, J. Wakita, H. Itoh, S. Kurosu, F. Hiramatsu, M. Nakatsuchi, Y. Yamazaki, T. Matsuyama and M. Matsushita: J. Phys. Soc. Jpn. **73** (2004) 1082.
- 13) T. A. Witten and L. M. Sander: *Phys. Rev. Lett.* **47** (1981) 1400.
- 14) D. Avnir (ed.): *The Fractal Approach to Heterogeneous Chemistry*, (Wiley, Chichester, 1989).
- 15) T. Vicsek: *Fractal Growth Phenomena*, 2nd Ed. (World Scientific, Singapore, 1992) ;  
T. ヴィチェック著、宮島佐介訳 : フラクタル成長現象 (朝倉書店、1990) .
- 16) P. Meakin: *Fractals, Scaling and Growth Far From Equilibrium*, (Cambridge University Press, Cambridge, 1998).
- 17) M. Matsushita and H. Fujikawa: *Physica A* **168** (1991) 498.
- 18) T. Matsuyama and M. Matsushita: *Appl. Environ. Microbiol.* **58** (1992) 1227;  
*C.R.C. Crit. Rev. Microbiol.* **19** (1993) 117.
- 19) F. Family and T. Vicsek (ed): *Dynamics of Fractal Surfaces*, (World Scientific, Singapore, 1991).
- 20) A. -L. Barabasi and H. E. Stanley: *Fractal Concepts in Surface Growth*, (Cambridge University Press, Cambridge, 1995).
- 21) 本田勝也 : 科学 (岩波書店) **66** (1996) 184.



- 22) E. Ben-Jacob and P. Garik: *Nature* **343** (1990) 523.
- 23) H. Fujikawa: *Physica A* **189** (1992) 15.
- 24) A. Nakahara, Y. Shimada, J. Wakita, M. Matsushita and T. Matsuyama: *J. Phys. Soc. Jpn.* **65** (1996) 2700.
- 25) O. Rauprich, M. Matsushita, C. J. Weijer, F. Siegert, S. E. Esipov and J. A. Shapiro: *J. Bacteriol.* **178** (1996) 6525.
- 26) H. Itoh, J. Wakita, T. Matsuyama and M. Matsushita: *J. Phys. Soc. Jpn.* **68** (1999) 1436.
- 27) T. Matsuyama, Y. Takagi, Y. Nakagawa, H. Itoh, J. Wakita and M. Matsushita: *J. Bacteriol.* **182** (2000) 385.
- 28) J. D. Murray: *Mathematical Biology* (Springer-Verlag, Berlin, 1989).
- 29) E. Ben-Jacob, O. Shochet, A. Tenenbaum, I. Cohen, A. Czirok and T. Vicsek: *Nature* **368** (1994) 46.
- 30) K. Kawasaki, A. Mochizuki, M. Matsushita, T. Umeda and N. Shigesada: *J. theor. Biol.* **188** (1997) 177.
- 31) S. Kitsunezaki: *J. Phys. Soc. Jpn.* **66** (1997) 1544.
- 32) M. Mimura, H. Sakaguchi and M. Matsushita: *Physica A* **282** (2000) 283.
- 33) N. Kobayashi, T. Sato, Y. Yamazaki and M. Matsushita: *J. Phys. Soc. Jpn.* **72** (2003) 970.
- 34) J. A. Shapiro: *Ann. Rev. Microbiol.* **52** (1998) 81.